

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 07-033861

(43)Date of publication of application : 03.02.1995

(51)Int.Cl.

C08G 63/06

(21)Application number : 05-181099 (71)Applicant : MITSUI TOATSU CHEM INC

(22)Date of filing : 22.07.1993 (72)Inventor : MINAZU HIROSHI
AJIOKA MASANOBU
YAMAGUCHI TERUHIRO

(54) PRODUCTION OF POLYHYDROXYCARBOXYLIC ACID

(57)Abstract:

PURPOSE: To synthesize a white polyhydroxycarboxylic acid free from an impurity and a high-molecular polyhydroxycarboxylic acid capable of producing a formed material such as a film or a yarn having a sufficient strength through a direct dehydration condensation reaction from a hydroxycarboxylic acid in a short time.

CONSTITUTION: This is related to a method for production of a polyhydroxycarboxylic acid having about ≥ 15000 weigh-average molecular weight by conducting a dehydration condensation reaction of a hydroxy-carboxylic acid or its oligomer in a reaction mixture containing an organic solvent substantially without using water. In this method for production of a polyhydroxycarboxylic acid, a tin catalyst is used and the reaction is conducted while keeping the oxidation state of tin to divalent during the reaction.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination] 17.07.2000

[Date of sending the examiner's decision
of rejection]

[Kind of final disposal of application other
than the examiner's decision of rejection]

or application converted registration]
[Date of final disposal for application]
[Patent number] 3347406
[Date of registration] 06.09.2002
[Number of appeal against examiner's
decision of rejection]
[Date of requesting appeal against
examiner's decision of rejection]
[Date of extinction of right] 06.09.2005

CLAIMS

[Claim(s)]

[Claim 1] The manufacture approach of the polyhydroxy carboxylic acid characterized by carrying out carrying out the dehydration condensation reaction of hydroxycarboxylic acid or the oligomer of those in the reaction mixture containing an organic solvent, using a tin catalyst in the manufacture approach of a polyhydroxy carboxylic acid that weight average molecular weight is about 15,000 or more, and keeping the oxidization condition of the tin under reaction substantial to divalent under un-existing [of water].

[Claim 2] The manufacture approach according to claim 1 characterized by reacting under an inert gas ambient atmosphere.

[Claim 3] The manufacture approach according to claim 1 characterized by inserting the additional organic solvent which removed some organic solvents [at least] from the reaction mixture, there were than the moisture content of the organic solvent removed, or had an equal moisture content in a reaction mixture. [few]

[Claim 4] The manufacture approach according to claim 3 characterized by returning to a reaction mixture as an additional solvent after making the organic solvent removed from the reaction mixture contact a drying agent and removing moisture.

[Claim 5] The manufacture approach according to claim 4 that a desiccating agent is molecular sieves, diphosphorus pentaoxide, or metal hydride.

[Claim 6] The manufacture approach according to claim 3 that the moisture content of the organic solvent which carries out additional insertion at a reaction mixture is 50 ppm or less.

[Claim 7] The manufacture approach according to claim 3 characterized by for a

reaction mixture removing moisture with azeotropy first, and then some organic solvents removing from a reaction mixture.

[Claim 8] The manufacture approach according to claim 1 that an organic solvent is an ether system solvent.

[Claim 9] The manufacture approach according to claim 7 that an ether system organic solvent is an anisole or a phenetole.

[Claim 10] The manufacture approach according to claim 1 that an organic solvent is a diphenyl ether system solvent.

[Claim 11] The manufacture approach according to claim 10 that a diphenyl ether system solvent is diphenyl ether.

[Claim 12] The manufacture approach according to claim 1 that the boiling point of an organic solvent is 180 degrees C or more.

[Claim 13] The polyhydroxy carboxylic acid obtained by the manufacture approach according to claim 1.

DETAILED DESCRIPTION

[Detailed Description of the Invention]

[0001]

[Industrial Application] This invention relates to the approach of manufacturing a polyhydroxy carboxylic acid useful as a medical-application ingredient or a biodegradability polymer of a general-purpose resin alternative by direct dehydration condensation from hydroxycarboxylic acid. In hydroxycarboxylic acid, especially a lactic acid is widely distributed over a nature, to animals and plants and men and beasts, it is harmless, and the polylactic acid which is the polymerization object receives hydrolysis comparatively easily under existence of water, and it is observed as a polymer which can be used for the above-mentioned application from the place hydrolyzed and absorbed even in the living body.

[0002]

[Description of the Prior Art] The manufacture approach of the polyhydroxy carboxylic acid characterized by condensing hydroxycarboxylic acid or the oligomer of those under the nonexistence of water substantially among an organic solvent is *****ed) by WO 93/12160. And although various catalysts are indicated in the manufacture approach and it is indicated that tin and a tin compound can be used, in order to obtain the polyhydroxy carboxylic acid of the amount of giant molecules, long

reaction time is needed. However, there is no publication that catalytic activity can be maintained and a reaction rate can be raised by reacting maintaining the oxidation state of those tin compounds at divalent.

[0003]

[Problem(s) to be Solved by the Invention] This invention makes it a technical problem to offer the manufacture approach of conquering the fault of the above-mentioned conventional technique, raising a rate of reaction, and obtaining the polyhydroxy carboxylic acids of high molecular weight by short reaction time by the direct dehydration condensation of hydroxycarboxylic acid.

[0004]

[Means for Solving the Problem] The manufacture approach of the polyhydroxy carboxylic acid characterized by condensing hydroxycarboxylic acid or the oligomer of those under un-existing [of water] substantially among an organic solvent this invention persons this invention In the approach of manufacturing a polyhydroxy carboxylic acid and them by the direct dehydration condensation reaction of hydroxycarboxylic acid When the compound of tin was used as a catalyst and it reacted, maintaining the oxidation state of tin at divalent, the rate of reaction was raised, it found out obtaining the polyhydroxy carboxylic acids of high molecular weight by short reaction time, and this invention was completed.

[0005] That is, this invention is the manufacture approach of the polyhydroxy carboxylic acid characterized by carrying out carrying out the dehydration condensation reaction of hydroxycarboxylic acid or the oligomer of those in the reaction mixture containing an organic solvent, using a tin catalyst in the manufacture approach of a polyhydroxy carboxylic acid that weight average molecular weight is about 15,000 or more, and keeping the oxidization condition of the tin under reaction substantial to divalent under un-existing [of water]. It is the polyhydroxy carboxylic acid manufactured by the manufacture approach of a polyhydroxy carboxylic acid and this manufacture approach which are characterized by condensing hydroxycarboxylic acid or the oligomer of those under the nonexistence of water substantially among an organic solvent.

[0006] In order to carry out maintaining the oxidation state of tin at divalent in a dehydration condensation reaction, it is desirable for there to be no oxygen into the system of reaction. For that purpose, it is necessary to deaerate the hydroxycarboxylic acid and the solvent of one raw material, or to depend and carry out bubbling to inert gas, and to perform the charge to reaction machines, such as two raw materials, under an inert gas ambient atmosphere, and it necessary to maintain

the inside of the system of reaction at an inert atmosphere during 3 reactions.

[0007] Like especially the early stages of dehydration, in the condition (for example, more than 0.1wt%) that the water content of a reaction mass is high, in order that divalent tin may tend to oxidize, it is desirable to use means, like carrying out under an inert gas ambient atmosphere etc. reacts by avoiding contact to air.

[0008] The organic solvent which can be used for the manufacture approach of this invention For example, toluene, a xylene, Hydrocarbon system solvents, such as a mesitylene, a chlorobenzene, a bromobenzene, An iodobenzene, a dichlorobenzene, 1,1,2,2-tetrachloroethane, Halogen system solvents [, such as p-chloro toluene,] and 3-hexa non, an acetophenone, Ketone solvent, such as a benzophenone, dibutyl ether, an anisole, A phenetole, o-dimethoxybenzene, p-dimethoxybenzene, 3-methoxy toluene, dibenzyl ether, benzyl phenyl ether, Thioether solvents, such as ether system solvents, such as methoxy naphthalene, a phenyl sulfide, and thioanisole, Ester solvent, such as methyl benzoate, phthalic-acid methyl, and ethyl phthalate, Alkylation diphenyl ether, such as diphenyl ether or 4-methylphenyl ether, 3-methylphenyl ether, and 3-phenoxy toluene, Or 4-BUROMO phenyl ether, 4-chloro phenyl ether, Halogenation diphenyl ether, such as 4-BUROMO diphenyl ether and 4-methyl-4'-BUROMO diphenyl ether, Or 4-methoxy diphenyl ether, 4-methoxypheny ether, Alkoxy permutation diphenyl ether, such as 3-methoxypheny ether and 4-methyl-4'-methoxy diphenyl ether, Or diphenyl ether system solvents, such as annular diphenyl ether, such as a dibenzofuran and a xanthene, are mentioned, and these may be mixed and used. And as a solvent, water and the thing which can carry out liquid separation separation are desirable, and although an ether system solvent, an alkyl-aryl ether system solvent, and a diphenyl ether system solvent are more desirable in order to obtain a polyhydroxy carboxylic acid especially with a high mean molecular weight, an alkyl-aryl ether system solvent and especially a diphenyl ether system solvent are easily desirable.

[0009] The higher one of the boiling point of the solvent of this invention is good, and by reacting by whenever [low temperature and high vacuum] using the solvent which has the boiling point 180 degrees C or more preferably, it cannot be accompanied by the side reaction which is not desirable, but can advance dehydration efficiently.

[0010] As for the amount of these solvents used, it is desirable that it is 10 - 80% by the concentration of the polymer obtained.

[0011] In the manufacture approach of this invention, in order to make the generated water flow out out of the system of reaction, it is desirable to be based on the azeotropy of the organic solvent and water which were used. When the organic

solvent which flowed out with azeotropy has more amounts of the water to contain than the solubility of the water to this organic solvent, after liquid separation removes water, you may return in the system of reaction, and in order to remove the water which dissolved in the organic solvent used further, after processing with a drying agent or reducing a moisture content by distillation etc., you may return to the system of reaction. Moreover, an organic solvent with a new moisture content low instead of the organic solvent which flowed out with azeotropy may be inserted in. Moreover, reduced pressure can remove moisture in the part which a reaction begins, and the moisture of a reaction mixture can also be made into a predetermined value.

[0012] Although the average molecular weight of a polyhydroxy carboxylic acid is based also on the class of solvent also depending on the moisture content of the organic solvent inserted in the system of reaction, when a solvent has 400–500 ppm and a high moisture content, the average molecular weight of the polyhydroxy carboxylic acid obtained is 15,000–50,000. However, when a diphenyl ether system solvent is used also by the above-mentioned flood daily dose, it is a surprising thing that the polyhydroxy carboxylic acid of the mean molecular weight of 40,000–50,000 is obtained. Furthermore, it is desirable for the moisture content of the organic solvent inserted in the system of reaction to be low in order to obtain the polyhydroxy carboxylic acid of a high mean molecular weight, and the polyhydroxy carboxylic acid of mean molecular weights 50,000–Mw 200,000 can be obtained by setting the moisture content to insert to 50 ppm or less by processing the organic solvent which flowed out with azeotropy with a drying agent, removing or decreasing, and returning water to the system of reaction, or inserting in a new organic solvent with a low moisture content.

[0013] As a drying agent used in the manufacture approach of this invention in order to obtain a polyhydroxy carboxylic acid with a high mean molecular weight Molecular-sieve 3A, molecular-sieve 4A, molecular-sieve 5A, Molecular sieves, such as molecular-sieve 13X, an alumina, silica gel, A calcium chloride, a calcium sulfate, diphosphorus pentaoxide, concentrated sulfuric acid, magnesium perchlorate, Alkali metal, such as metal hydrides, such as the barium oxide, a calcium oxide, a potassium hydroxide, a sodium hydroxide or calcium hydride, sodium hydride, and lithium hydride aluminum, or sodium, etc. is raised. Especially, the ease of handling and playback to molecular sieves are desirable.

[0014] The reaction temperature in the manufacture approach of this invention is 80–200 degrees C preferably in consideration of the generation rate of a polymer, and the generated pyrolysis rate of a polymer, and is 110–170 degrees C more preferably.

A condensation reaction is usually performed at the outflow temperature of the organic solvent used for the bottom of ordinary pressure. In order to make reaction temperature into the desirable range, when using the organic solvent of a high-boiling point, you may carry out under reduced pressure, and when using the organic solvent of a low-boiling point, you may carry out under pressurization.

[0015] The hydroxycarboxylic acid used for this invention is aliphatic carboxylic acid which has a hydroxy group in intramolecular, for example, a lactic acid, a glycolic acid, 3-hydroxy butyric acid, 4-hydroxy butyric acid, 3-hydroxypentanoic acid, 5-hydroxypentanoic acid, 6-hydroxycaproic acid, etc. are mentioned.

[0016] When it has asymmetrical carbon in intramolecular, D bodies, it may be independent respectively and L bodies may be D object and the mixture of L bodies, i.e., racemic modification.

[0017] Moreover, other hydroxycarboxylic acid may be mixed to one hydroxycarboxylic acid so that mixed use of a lactic acid and the glycolic acid may be carried out, for example and a copolymer may be manufactured.

[0018] As a tin catalyst used in the manufacture approach of this invention A divalent tin compound is mentioned. For example, tin, the first tin of fluoride, stannous chloride, Inorganic tin compounds, such as tin, the first tin of iodation, stannous sulfate, and the first tin of a phosphoric acid, Organic carboxylic-acid tin, such as the first tin of an acetic acid, the first tin of a propionic acid, and the first tin of 2-ethylhexanoic acid, Organic sulfonic-acid tin, such as the first tin of trifluoro methanesulfonic acid, is mentioned. Organic carboxylic-acid tin, such as an inorganic tin compound of tin, the first tin of fluoride, stannous chloride, tin, and the first tin of iodation, the first tin of an acetic acid, the first tin of a propionic acid, and the first tin of 2-ethylhexanoic acid, is mentioned preferably.

[0019] The amount used has 0.001 – 2 desirable % of the weight, when the hydroxycarboxylic acid to be used or 0.0001 – 10% of the weight of those oligomer is good and it considers economical efficiency.

[0020] When it is the hydroxycarboxylic acid which the amount of the catalyst used uses, or less than 0.0001% of the weight of those oligomer, there is no effectiveness of catalyst use, and the polymer of the amount of macromolecules is not obtained. Moreover, also when tetravalent tin compounds, such as tin, a stannic chloride, and the second tin of an acetic acid, are used as a catalyst, a tetravalent tin compound has low catalytic activity.

[0021] The condensation reaction of this invention can also perform consecutive operation or batch operation. Moreover, dehydration of a solvent and the charge of a

solvent can also perform consecutive operation or batch operation.

[0022] The polyhydroxy carboxylic acids of the amount of giant molecules obtained by the approach of this invention can perform fabricating, such as extension, a blow, and a vacuum forming. Therefore, the polyhydroxy carboxylic acids of the amount of giant molecules obtained by the approach of this invention can be used as an alternative of conventional general-purpose resin, such as foam and a reticulum, as a medical-application ingredient.

[0023]

[Example] Although an example is shown below, this invention is not limited to this. In addition, the average molecular weight (M_w) of a polymer given [this] in a specification was calculated by the comparison with a polystyrene correlation sample with gel permeation chromatography (the column temperature of 40 degrees C, chloroform solvent).

[0024] Example 1 Dean Stark Equipment equipped with trap is used. 36.0g [of 90% L-lactic acid], and diphenyl ether 75.6g which carried out degassing processing beforehand, After inserting in 0.31g (dihydrate) of stannous chloride under nitrogen-gas-atmosphere mind as a catalyst, The inside of a system was decompressed to 100mmHg(s), the temperature up was carried out to 130 degrees C from the room temperature over 1 hour, and heating churning was carried out, flowing out water out of a system by 130 degrees C / 30mmHg by 130 degrees C / 50mmHg continuously for 3 hours for 3 hours. Next, the moisture which performs azeotropy dehydration by 140 degrees C / 23mmHg for 8 hours, and carries out azeotropy to diphenyl ether was removed. When chelatometry and iodometric titration analyzed all the tin and the divalent tin after azeotropy dehydration and in a reaction mass, respectively, the total tin concentration in a reaction mass was 1600 ppm, and divalent tin concentration was 1570 ppm. Then, Dean Stark trap It removes, tubing with which it filled up with molecular sieves 3A and 20g is attached, and it was made for the solvent which flows out by reflux to return in a system again through a molecular sieve. The reaction was performed by 130 degrees C / 15mmHg for 30 hours, and the polylactic acid of average-molecular-weight M_w :170,000 was obtained. methanol after adding chloroform 170g to this reaction solution 600ml -- it discharged to inside, and suction filtration of the depositing crystal was carried out, then methanol swabbing and hexane washing were performed. 21.5g (83% of yield) of polylactic acid was obtained after reduced pressure drying by 30 degrees C / 5mmHg.

[0025] Except using 0.18g of tin as example 2 catalyst, it reacted like the example 1 and 21.0g (81% of yield) of polylactic acid of average molecular weight 135,000 was

obtained. Moreover, like the example 1, when all the tin after azeotropy dehydration and in a reaction mass and divalent tin analysis were performed, the total tin concentration in a reaction mass was 1640 ppm, and divalent tin concentration was 1600 ppm.

[0026] Except using the 0.32g of the first tin of an acetic acid as example 3 catalyst, it reacted like the example 1 and 21.7g (84% of yield) of polylactic acid of average molecular weight 140,000 was obtained. Moreover, like the example 1, when all the tin after azeotropy dehydration and in a reaction mass and divalent tin analysis were performed, the total tin concentration in a reaction mass was 1580 ppm, and divalent tin concentration was 1560 ppm.

[0027] Except using the 0.58g (28% of tin content) of the first tin of 2-ethylhexanoic acid as example 4 catalyst, it reacted like the example 1 and 20.5g (79% of yield) of polylactic acid of average molecular weight 120,000 was obtained. Moreover, when all the tin after azeotropy dehydration and in a reaction mass and divalent tin analysis were performed like the example 1, the total tin concentration in a reaction mass was 1650 ppm, and divalent tin concentration was 1630 ppm.

[0028] Did not carry out degassing processing of 90% L-lactic acid of the example raw material of a comparison, and did not perform the charge of a raw material to the bottom of nitrogen-gas-atmosphere mind, but it carried out under the air ambient atmosphere, and also reacted like the example 1. When all the tin after azeotropy dehydration and in a reaction mass and divalent tin analysis were performed, the total tin concentration in a reaction mass decreased in number to 1580 ppm, and divalent tin was decreasing in number to 520 ppm. Then, it is Dean like an example 1. Stark trap is removed, tubing with which it filled up with molecular sieves 3A and 20g is attached, and it was made for the solvent which flows out by reflux to return in a system again through a molecular sieve. As for the average molecular weight of the polylactic acid when reacting by 130 degrees C / 15mmHg for 30 hours, as compared with the case of an example 1, the rate of polymerization became slow by 90,000. The reaction was continued for further 30 hours and the polylactic acid of average molecular weight 170,000 was obtained.

[0029]

[Effect of the Invention] A polyhydroxy carboxylic acid useful as a biodegradability polymer can be obtained by short reaction time by the direct dehydration condensation from hydroxycarboxylic acid with this invention. Moreover, according to the approach of this invention, the polyhydroxy carboxylic acids which made it moldingses, such as a film and yarn, and had sufficient reinforcement can be obtained

easily.

[Translation done.]

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平7-33861

(43)公開日 平成7年(1995)2月3日

(51)Int.Cl.⁶

C 0 8 G 63/06

識別記号

N L S

庁内整理番号

F I

技術表示箇所

審査請求 未請求 請求項の数13 O L (全 5 頁)

(21)出願番号 特願平5-181099

(22)出願日 平成5年(1993)7月22日

(71)出願人 000003126

三井東圧化学株式会社

東京都千代田区霞が関三丁目2番5号

(72)発明者 水津 宏

神奈川県横浜市栄区笠間町1190番地 三井
東圧化学株式会社内

(72)発明者 味岡 正伸

神奈川県横浜市栄区笠間町1190番地 三井
東圧化学株式会社内

(72)発明者 山口 彰宏

神奈川県横浜市栄区笠間町1190番地 三井
東圧化学株式会社内

(54)【発明の名称】 ポリヒドロキシカルボン酸の製造方法

(57)【要約】

【目的】 直接脱水縮合により短い反応時間で、ヒドロキシカルボン酸類から、不純物のない白色のポリヒドロキシカルボン酸類を得ることおよびフィルムや糸等の成形物にして十分な強度を持った高分子量のポリヒドロキシカルボン酸を得ることを目的とする。

【構成】 実質的に水の不存在下で、ヒドロキシカルボン酸類またはそのオリゴマーを、有機溶媒を含む反応混合物中で脱水縮合反応し、重量平均分子量が約15,000以上であるポリヒドロキシカルボン酸の製造方法において、錫触媒を使用し、反応中の錫の酸化状態を2価に保ちながら行うことを特徴とするポリヒドロキシカルボン酸の製造方法。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 実質的に水の不存在下で、ヒドロキシカルボン酸類またはそのオリゴマーを、有機溶媒を含む反応混合物中で脱水縮合反応し、重量平均分子量が約 15,000 以上であるポリヒドロキシカルボン酸の製造方法において、錫触媒を使用し、反応中の錫の酸化状態を 2 価に保ちながら行うことを特徴とするポリヒドロキシカルボン酸の製造方法。

【請求項 2】 不活性ガス雰囲気下で反応することを特徴とする、請求項 1 記載の製造方法。

【請求項 3】 反応混合物から有機溶媒の少なくとも一部を除去し、除去される有機溶媒の水分量よりも少ないか等しい水分量を持った追加有機溶媒を反応混合物に装入することを特徴とする、請求項 1 記載の製造方法。

【請求項 4】 反応混合物から除去した有機溶媒を、乾燥剤と接触せしめて水分を除去した後、追加溶媒として反応混合物に戻すことを特徴とする、請求項 3 記載の製造方法。

【請求項 5】 乾燥剤がモレキュラーシーブ類、五酸化二リンまたは金属水素化物である請求項 4 記載の製造方法。

【請求項 6】 反応混合物に追加装入する有機溶媒の水分量が 50 ppm 以下である請求項 3 記載の製造方法。

【請求項 7】 反応混合物が始めに共沸により水分を除去し、次に反応混合物から有機溶媒の一部が除去することを特徴とする、請求項 3 記載の製造方法。

【請求項 8】 有機溶媒がエーテル系溶媒である請求項 1 記載の製造方法。

【請求項 9】 エーテル系有機溶媒がアニソールまたはフェネトールである請求項 7 記載の製造方法。

【請求項 10】 有機溶媒がジフェニルエーテル系溶媒である請求項 1 記載の製造方法。

【請求項 11】 ジフェニルエーテル系溶媒がジフェニルエーテルである請求項 10 記載の製造方法。

【請求項 12】 有機溶媒の沸点が 180℃ 以上である請求項 1 記載の製造方法。

【請求項 13】 請求項 1 記載の製造方法で得られたポリヒドロキシカルボン酸。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は、医療用材料や汎用樹脂代替の生分解性ポリマーとして有用なポリヒドロキシカルボン酸を、ヒドロキシカルボン酸から直接脱水縮合により製造する方法に関する。ヒドロキシカルボン酸の中でも、特に乳酸は、自然界に広く分布し動植物及び人畜に対して無害であり、その重合物であるポリ乳酸は、水の存在下で比較的容易に加水分解を受け、また、生体内でも加水分解され吸収されるところから上記用途に用い

【従来技術】 WO93/12160 には、ヒドロキシカルボン酸類またはそのオリゴマーを、有機溶媒中実質的に水の非存在下に縮合することを特徴とするポリヒドロキシカルボン酸の製造方法が記載されている。そしてその製造方法において種々の触媒が記載されていて、錫および錫化合物が使用できることが記載されているが、高分子量のポリヒドロキシカルボン酸を得るためには長い反応時間を必要としている。しかしながら、それらの錫化合物の酸化状態を 2 価に保ちながら反応することにより、触媒活性を維持し、反応速度を高めることができるとの記載はない。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】 本発明は、ヒドロキシカルボン酸類の直接脱水縮合により、上記従来技術の欠点を克服して、反応速度を高め、短い反応時間で高い分子量のポリヒドロキシカルボン酸類を得る製造方法を提供することを課題とする。

【0004】

【課題を解決するための手段】 本発明者らは、ヒドロキシカルボン酸類またはそのオリゴマーを、有機溶媒中実質的に水の非存在下に縮合することを特徴とするポリヒドロキシカルボン酸の製造方法が本発明は、ヒドロキシカルボン酸の直接脱水縮合反応により、ポリヒドロキシカルボン酸およびそれらを製造する方法において、触媒として錫の化合物を用いたとき、錫の酸化状態を 2 価に保ちながら反応すれば、反応速度を高め、短い反応時間で高い分子量のポリヒドロキシカルボン酸類を得ることを見だし、本発明を完成した。

【0005】 すなわち、本発明は、実質的に水の不存在下で、ヒドロキシカルボン酸類またはそのオリゴマーを、有機溶媒を含む反応混合物中で脱水縮合反応し、重量平均分子量が約 15,000 以上であるポリヒドロキシカルボン酸の製造方法において、錫触媒を使用し、反応中の錫の酸化状態を 2 価に保ちながら行うことを特徴とするポリヒドロキシカルボン酸の製造方法。ヒドロキシカルボン酸類またはそのオリゴマーを、有機溶媒中、実質的に水の非存在下に縮合することを特徴とするポリヒドロキシカルボン酸の製造方法および該製造方法で製造したポリヒドロキシカルボン酸である。

【0006】 脱水縮合反応において錫の酸化状態を 2 価に保ちながら行うためには、反応系内に酸素がないことが望ましい。そのためには、1) 原料のヒドロキシカルボン酸類および溶媒を脱気するかまたは不活性ガスによるバブリングし、2) 原料等の反応機への装入を不活性ガス雰囲気下で行い、3) 反応中は、反応系内を不活性雰囲気に保つ必要がある。

【0007】 特に脱水反応の初期のように反応マスの含水率が高い状態、例えば 0.1 wt % 以上では、2 価の

が好ましい。

【0008】本発明の製造方法に使用できる有機溶媒は、例えば、トルエン、キシレン、メシチレン等の炭化水素系溶媒、クロロベンゼン、プロモベンゼン、ヨードベンゼン、ジクロロベンゼン、1, 1, 2, 2-テトラクロロエタン、p-クロロトルエン等のハロゲン系溶媒、3-ヘキサノン、アセトフェノン、ベンゾフェノン等のケトン系溶媒、ジブチルエーテル、アニソール、フェネトール、o-ジメトキシベンゼン、p-ジメトキシベンゼン、3-メトキシトルエン、ジベンジルエーテル、ベンジルフェニルエーテル、メトキシナフタレン等のエーテル系溶媒、フェニルスルフィド、チオアニソール等のチオエーテル溶媒、安息香酸メチル、フタル酸メチル、フタル酸エチル等のエステル系溶媒、ジフェニルエーテル、または4-メチルフェニルエーテル、3-メチルフェニルエーテル、3-フェノキシトルエン等のアルキル置換ジフェニルエーテル、または、4-プロモフェニルエーテル、4-クロロフェニルエーテル、4-プロモジフェニルエーテル、4-メチル-4'-プロモジフェニルエーテル等のハロゲン置換ジフェニルエーテル、または、4-メトキシジフェニルエーテル、4-メトキシフェニルエーテル、3-メトキシフェニルエーテル、4-メチル-4'-メトキシジフェニルエーテル等のアルコキシ置換ジフェニルエーテル、または、ジベンゾフラン、キサンテン等の環状ジフェニルエーテル等のジフェニルエーテル系溶媒が挙げられ、これらは、混合して用いてもよい。そして、溶媒として容易に水と分液分離できるものが好ましく、特に平均分子量の高いポリヒドロキシカルボン酸を得るためにはエーテル系溶媒、アルキルアリアルエーテル系溶媒およびジフェニルエーテル系溶媒がより好ましいが、アルキルアリアルエーテル系溶媒およびジフェニルエーテル系溶媒が特に好ましい。

【0009】本発明の溶剤の沸点は高い方が良く、好ましくは180℃以上の沸点を持つ溶媒を用い、低温、高真空度で反応を行うことにより、好ましくない副反応をとまわず効率的に脱水を進めることができる。

【0010】これらの溶媒の使用量は得られるポリマーの濃度で10～80%であることが好ましい。

【0011】本発明の製造方法において、生成した水を反応系外に流出させるには、用いた有機溶媒と水との共沸によることが好ましい。共沸により流出した有機溶媒は、含有する水の量が該有機溶媒に対する水の溶解度より多い場合は分液により水を除去した後、反応系内に戻して良く、さらに用いた有機溶媒に溶解した水を除くために、乾燥剤で処理したり、蒸留等により水分量を低下させた後、反応系に戻しても良い。また共沸により流出した有機溶媒の代わりに、新たな水分量の低い有機溶媒

もできる。

【0012】ポリヒドロキシカルボン酸の平均分子量は、反応系に装入する有機溶媒の水分量にも依存し、溶媒の種類にもよるが、溶媒が400～500ppmと高い水分量を有する場合、得られるポリヒドロキシカルボン酸の平均分子量は、15,000～50,000である。しかしながら、上記高水分量でもジフェニルエーテル系溶媒を用いると40,000～50,000の平均分子量のポリヒドロキシカルボン酸が得られることは驚くべきことである。更に高い平均分子量のポリヒドロキシカルボン酸を得るためには、反応系に装入する有機溶媒の水分量が低いことが望ましく、共沸により流出した有機溶媒を乾燥剤で処理して水を除去または減少して反応系に戻すか、水分量の低い新たな有機溶媒を装入することにより、挿入する水分量を50ppm以下とすることにより、平均分子量Mw50,000～200,000のポリヒドロキシカルボン酸を得ることができる。

【0013】本発明の製造方法において、平均分子量の高いポリヒドロキシカルボン酸を得るために用いる乾燥剤としては、モレキュラーシーブ3A、モレキュラーシーブ4A、モレキュラーシーブ5A、モレキュラーシーブ13X等のモレキュラーシーブ類、アルミナ、シリカゲル、塩化カルシウム、硫酸カルシウム、五酸化ニリン、濃硫酸、過塩素酸マグネシウム、酸化バリウム、酸化カルシウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、あるいは水素化カルシウム、水素化ナトリウム、水素化リチウムアルミニウム等の金属水素化物、または、ナトリウム等のアルカリ金属等があげられる。中でも、取扱い及び再生の容易さからモレキュラーシーブ類が好ましい。

【0014】本発明の製造方法における反応温度は、ポリマーの生成速度および生成したポリマーの熱分解速度を考慮して、好ましくは80～200℃であり、より好ましくは、110～170℃である。縮合反応は、通常、常圧下を使用する有機溶媒の流出温度で行われる。反応温度を好ましい範囲にするために高沸点の有機溶媒を用いる場合には、減圧下で行っても良いし、低沸点の有機溶媒を用いる場合には、加圧下で行っても良い。

【0015】本発明に使用するヒドロキシカルボン酸は、分子内にヒドロキシ基を有する脂肪族カルボン酸類であり、例えば、乳酸、グリコール酸、3-ヒドロキシブチリックアシッド、4-ヒドロキシブチリックアシッド、3-ヒドロキシバレリックアシッド、5-ヒドロキシバレリックアシッド、6-ヒドロキシカプロン酸等が挙げられる。

【0016】分子内に不斉炭素を有する場合はD体、L体、それぞれ単独であっても良いし、D体とL体の混合物すなわちラセミ体であってもよい。

【0017】また、例えば置換酸とグリコール酸とを混合

シカルボン酸に他のヒドロキシカルボン酸を混合しても良い。

【0018】本発明の製造方法において使用する錫触媒としては、2価の錫化合物が挙げられ、例えば、酸化第一錫、フッ化第一錫、塩化第一錫、臭化第一錫、沃化第一錫、硫酸第一錫、リン酸第一錫等の無機錫化合物、酢酸第一錫、プロピオン酸第一錫、2-エチルヘキサン酸第一錫等の有機カルボン酸錫、トリフルオロメタンスルホン酸第一錫等の有機スルホン酸錫が挙げられ、好ましくは酸化第一錫、フッ化第一錫、塩化第一錫、臭化第一錫、沃化第一錫の無機錫化合物、酢酸第一錫、プロピオン酸第一錫、2-エチルヘキサン酸第一錫等の有機カルボン酸錫が挙げられる。

【0019】その使用量は、使用するヒドロキシカルボン酸、または、それらのオリゴマーの0.0001~10重量%が良く、経済性を考えると、0.001~2重量%が好ましい。

【0020】触媒の使用量が使用するヒドロキシカルボン酸、または、それらのオリゴマーの0.0001重量%未満の場合は触媒使用の効果がなく、高分子量のポリマーが得られない。また、酸化第二錫、塩化第二錫、酢酸第二錫等の4価の錫化合物を触媒として使用した場合も、4価の錫化合物は触媒活性が低い。

【0021】本発明の縮合反応は、連続操作でも回分操作でも行うことができる。また溶媒の脱水、溶媒の装入も連続操作でも回分操作でも行うことができる。

【0022】本発明の方法で得られた高分子量のポリヒドロキシカルボン酸類は、延伸、ブロー、真空成形等の二次加工を行うことができる。従って、本発明の方法により得られる、高分子量のポリヒドロキシカルボン酸類は、医療用材料としてあるいは、発泡体、網状体等の従来の汎用樹脂の代替物として使用することができる。

【0023】

【実施例】以下に実施例を示すが、本発明はこれに限定されるものではない。なお、本明細書記載のポリマーの平均分子量(Mw)は、ゲルパーミエーションクロマトグラフィー(カラム温度40℃、クロロホルム溶媒)により、ポリスチレン標準サンプルとの比較で求めた。

【0024】実施例1

Dean Stark trapを備えた装置を用い、あらかじめ脱気処理をした90%L-乳酸36.0g、ジフェニルエーテル75.6g、触媒として塩化第一錫(二水和物)0.31gを窒素ガス雰囲気下に装入した後、系内を100mmHgに減圧し1時間かけて室温から130℃に昇温し、続いて130℃/50mmHgで3時間、130℃/30mmHgで3時間、系外に水を流出しながら加熱攪拌した。次に140℃/23mmHgで8時間、共沸脱水を行いジフェニルエーテルと共沸する水分を除去した。共沸脱水後、反応マス中の全錫及

析したところ、反応マス中の全錫濃度は1600ppm、2価の錫濃度は1570ppmであった。その後、Dean Stark trapをはずし、モレキュラーシーブ3A、20gが充填された管を取り付け、還流により流出する溶媒がモレキュラーシーブを通して再び系内に戻るようにした。130℃/15mmHgで30時間反応を行い、平均分子量Mw:170,000のポリ乳酸を得た。この反応溶液にクロロホルム170gを加えた後、メタノール600ml中に排出し、析出した結晶を吸引濾過し、続いて、メタノール洗浄、ヘキサン洗浄を行った。30℃/5mmHgで減圧乾燥後、ポリ乳酸21.5g(収率83%)を得た。

【0025】実施例2

触媒として酸化第一錫0.18gを使用する以外は実施例1と同様に反応を行ない、平均分子量135,000のポリ乳酸21.0g(収率81%)を得た。また実施例1と同様に、共沸脱水後、反応マス中の全錫及び2価の錫分析を行ったところ、反応マス中の全錫濃度は1640ppm、2価の錫濃度は1600ppmであった。

【0026】実施例3

触媒として酢酸第一錫0.32gを使用する以外は実施例1と同様に反応を行ない、平均分子量140,000のポリ乳酸21.7g(収率84%)を得た。また実施例1と同様に、共沸脱水後、反応マス中の全錫及び2価の錫分析を行ったところ、反応マス中の全錫濃度は1580ppm、2価の錫濃度は1560ppmであった。

【0027】実施例4

触媒として2-エチルヘキサン酸第一錫(錫含有率28%)0.58gを使用する以外は実施例1と同様に反応を行ない、平均分子量120,000のポリ乳酸20.5g(収率79%)を得た。また実施例1と同様に共沸脱水後、反応マス中の全錫及び2価の錫分析を行ったところ、反応マス中の全錫濃度は1650ppm、2価の錫濃度は1630ppmであった。

【0028】比較例

原料の90%L-乳酸の脱気処理をせず、原料の装入を窒素雰囲気下に行わず、空気雰囲気下で行う他は実施例1と同様に反応を行った。共沸脱水後、反応マス中の全錫及び2価の錫分析を行ったところ、反応マス中の全錫濃度は1580ppm、2価の錫は520ppmに減少していた。その後、実施例1と同様にDean Stark trapをはずし、モレキュラーシーブ3A、20gが充填された管を取り付け、還流により流出する溶媒がモレキュラーシーブを通して再び系内に戻るようにした。130℃/15mmHgで30時間反応した時のポリ乳酸の平均分子量は、90,000で実施例1の場合と比較して重合速度が遅くなった。さらに30時間反応を続け、平均分子量170,000のポリ乳酸を得た。

【発明の効果】本発明により、生分解性ポリマーとして有用なポリヒドロキシカルボン酸をヒドロキシカルボン酸からの直接脱水縮合により短い反応時間で得ることが

できる。また、本発明の方法によれば、フィルムや糸等の成形物にして十分な強度を持ったポリヒドロキシカルボン酸類を容易に得ることができる。